

维持性血液透析患者血浆 D-二聚体及纤溶系统变化研究

蒋 玲, 安仲武, 秦继宝, 陈丽梅(江苏省连云港市东方医院检验科 222042)

【摘要】 目的 观察维持性血液透析(MHD)患者血浆 D-二聚体(D-D)水平及纤溶系统的变化,探讨血液透析对患者凝血及纤溶系统的影响。**方法** 选择 2012 年 5 月至 2013 年 5 月江苏省连云港市东方医院血液透析中心治疗的尿毒症患者 50 例,分别测定透析前后 D-D、纤维蛋白降解产物(FDP)、组织纤溶酶原激活物(t-PA)及纤溶酶原激活物抑制物(PAI)水平,并与 60 例健康体检者(健康对照组)进行对照。**结果** 透析前 MHD 组患者血浆 D-D、FDP 水平及 t-PA 活性明显高于健康对照组,PAI 明显低于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。透析后 MHD 患者血浆 D-D、FDP 水平及 t-PA 活性较透析前明显增高,PAI 则明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** MHD 患者本身存在着纤溶系统的紊乱,而血液透析过程使得这种紊乱更加明显。

【关键词】 维持性血液透析; D-二聚体; 纤维蛋白降解产物; 组织纤溶酶原激活物; 纤溶酶原激活物抑制物

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.05.018 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)05-0621-02

Changes of the fibrinolytic system and the level of plasma D-dimer in maintenance hemodialysis patients JIANG Ling, AN Zhong-wu, QIN Ji-bao, CHEN Li-mei (Department of Clinical Laboratory, the East Hospital of Lianyungang, Lianyungang, Jiangsu 222042, China)

【Abstract】 Objective To observe the effect of maintenance hemodialysis(MHD) on the changes of plasma D dimer and fibrinolytic system, to study the effect of MHD on the fibrinolytic system and the level of plasma D dimer. **Methods** The D dimer, FDP, t-PA and PAI levels were determined in 50 MHD patients before and after dialysis, 60 healthy subjects were selected into control group. **Results** The plasma D-dimers, FDP and t-PA in group MHD were significantly higher than the control group before dialysis ($P < 0.01$); PAI was significantly lower than the control group. After dialysis the levels of plasma D dimers, FDP and t-PA increased significantly; while PAI was significantly lower than before dialysis ($P < 0.01$). **Conclusion** The patients with MHD have coagulation and fibrinolysis system disorder, hemodialysis makes it more obvious.

【Key words】 maintenance Hemodialysi; D-dimer; fibrin degradation product; tissue type plasminogen activator; plasminogen activator inhibitor

维持性血液透析(MHD)是尿毒症患者的一种重要治疗手段。随着血液透析技术的发展,长期存活的透析病例逐渐增加,然而原发病及透析带来的各种并发症直接影响着透析患者的工作和生活。尿毒症不是一个独立的病名,它是急、慢性肾衰竭晚期的一组病症表现,是因肾脏丧失功能,体内代谢产生的氮质废物在机体内蓄积而引起水电失衡以及一系列中毒症状的临床综合征^[1]。现代医学认为尿毒症是肾功能丧失后机体内生化过程紊乱而产生的一系列复杂的综合征。尿毒症患者存在着出血和血栓栓塞两种倾向^[2],通过观察 MHD 前后 D-二聚体(D-D)及纤溶系统的改变,探讨透析对患者凝血及纤溶系统的影响程度,为临床选择有效的预防措施提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 5 月至 2013 年 5 月连云港市东方医院血液透析中心治疗的尿毒症患者 50 例为 MHD 组,其中男 34 例,女 16 例;年龄 30~81 岁,平均年龄 52.3 岁。所有患者均排除其他慢性病,并且未使用影响凝血系统及纤溶系统的药物。选择本院同期健康体检者 60 例为健康对照组,其中男 42 例,女 18 例;年龄 30~78 岁,平均年龄 46.6 岁,健康对

照组均无高血压、高血脂、糖尿病无肝、肾疾病,且 2 周内未服用任何药物。

1.2 标本采集 健康人血浆肝素半衰期为 37 min,而尿毒症患者则会延长至 60~90 min。本研究为排除肝素对 MHD 组患者凝血及纤溶系统的影响,分别于透析前、透析结束 2 h 后抽取静脉血。健康对照组晨空腹采集静脉血,加入放有 110 mmol/L 的枸橼酸钠(抗凝剂与血标本体积比为 1:9)真空管中混匀后 3 000 r/min 离心 20 min,分离血浆并分装后置于一 40 ℃ 低温冰箱保存待检,使用前 37 ℃ 水浴箱快速复溶。待所有标本收集完成后集中检测 D-D、纤维蛋白降解产物(FDP)、组织纤溶酶原激活物(t-PA)及纤溶酶原激活物抑制物(PAI)。

1.3 仪器与试剂 D-D(批号:817RBK)、FDP(批号:715DBM)试剂均由日本积水医疗株式会社生产;t-PA(批号:202512)及 PAI(批号:230524)试剂盒均由上海太阳生物技术公司生产;仪器为希斯美康 CA1500 全自动凝血分析仪,所有试剂盒置于 2~8 ℃ 贮藏。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;以 $\alpha = 0.05$

为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 透析前 MHD 组与健康对照组比较 透析前 MHD 组患者血浆 D-D、FDP 水平及 t-PA 活性明显高于对照组, PAI 活性则明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 MHD 组透析前与透析后比较 透析后 MHD 组患者血浆 D-D、FDP 水平及 PAI 活性较透析前有所增高, t-PA 活性则较透析前明显降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 健康对照组与 MHD 患者透析前后各项检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	D-D (mg/L)	FDP (mg/L)	t-PA ($\times 10^5$ nkat/L)	PAI ($\times 10^5$ nkat/L)
健康对照组	60	0.32 ± 0.15	0.52 ± 0.25	6.9 ± 1.89	6.99 ± 2.75
MHD 组					
透析前	50	0.89 ± 0.22 ^a	1.25 ± 0.48 ^a	4.3 ± 1.24 ^a	12.75 ± 4.96 ^a
透析后	50	1.24 ± 0.32 ^b	1.48 ± 0.65 ^b	2.9 ± 1.15 ^b	15.96 ± 5.27 ^b

注:与健康对照组比较, ^a $P < 0.01$;与同组透析前比较, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨 论

肾衰竭尿毒症期代谢产物蓄积,水电解质、酸碱平衡紊乱,机体出现高血压、贫血、脂质代谢紊乱、慢性炎症等多种异常状态,导致且加重血管内皮功能障碍和凝血、纤溶系统的损害^[3]。MHD 治疗是延长尿毒症患者生命的重要方法, MHD 治疗替代肾衰竭所丢失的部分功能,如清除代谢废物,调节水电解质和酸碱平衡。尽管血液透析能够改善部分尿毒症症状,延长生存期,但并不能代替正常肾脏所有复杂的代谢和内分泌功能,且因为血液透析只能清除各种水溶性小分子物质,如尿素氮、肌酐等。所以患者长期反复的透析,极可能发生一系列并发症^[4]。本研究也证实尿毒症患者存在着高凝状态和出血倾向,当患者进入 MHD 阶段时,透析过程可能使这种变化更加明显。而且在 MHD 过程中使用的肝素也会导致患者出现凝血功能障碍,从而产生一系列不良反应如牙龈出血、皮下出血点、置管周围渗血等。由于高凝状态和随后发生的继发性纤溶亢进及血小板活化,可以导致出血、血管通路堵塞及血栓等相关并发症,所以血液透析对尿毒症患者凝血及纤溶系统状态的影响越来越受到关注。

D-D 是纤维蛋白单体经活化因子Ⅻ交联后,再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物,是一个特异性的继发性纤溶过程标记物。D-D 主要反映纤维蛋白溶解功能,继发性纤维蛋白溶解功能亢进、血管内有活化的血栓形成及纤维溶解活动时 D-D 就会升高。当机体发生凝血时,凝血酶作用于纤维蛋白原使其转变为交联纤维蛋白,同时纤溶系统被激活降解交联纤维蛋白形成各种 FDP 碎片。由于 γ 链交联产生了包含 γ 链相连的 2 个 D 片段即为 D-D。D-D 是高凝继发性纤溶亢进的产物,是凝血和纤溶过程的最终产物,它的存在说明体内已有凝血酶和纤溶酶的形成,即有血管栓塞发生的可能。所以 D-D 可作为判断临床血栓发生的一项指标,是判断高凝继发性高纤溶的特异性和敏感性极高的分子标志物之一^[5]。

纤维蛋白溶解系统是人体最重要的抗凝系统,由 4 种主要部分组成:纤溶酶原、纤溶酶原激活剂(如 t-PA、u-PA)、纤溶酶、纤溶酶抑制物(PAI-1)。纤溶酶原激活物包括 t-PA、u-PA、接触活化系统中的因子Ⅻ、高分子激肽原和激肽释放酶等。t-

PA 是一种单链糖蛋白,主要由血管内皮细胞合成、分泌,并不断释放入血液。它对纤维蛋白有高度的亲和力,可将酪氨酸纤溶酶原形成纤溶酶,降解纤维蛋白和部分凝血因子,是纤溶系统的关键物质。t-PA 升高提示患者出现继发性纤溶亢进,有出血危险。其原因可能与透析过程中低氧、补体激活、血小板活化、白细胞蛋白酶释放、血管内皮损伤有关。当纤维蛋白凝块形成时, t-PA 可以使纤溶酶原激活转化为纤溶酶,纤维蛋白溶解过程开始。健康人纤溶酶和抑制酶之间保持了动态平衡,这使得血液循环能正常进行^[5]。FDP 是机体凝血异常情况下的产物。机体发生凝血时,凝血酶作用于纤维蛋白使其转变为交联纤维蛋白,同时纤溶系统被激活,降解形成各种 FDP 碎片。纤维蛋白降解产物主要反映纤维蛋白溶解功能,原发性 and 继发性纤维蛋白溶解活性增高时,血中纤维蛋白降解产物含量升高,提示体内存在着频繁的纤维蛋白降解过程。

t-PA 和 PAI 是调节纤溶系统生理功能的一对重要物质,由完整的内皮细胞合成,当血管内皮的完整性受损时,这种调节作用也随之受损^[6]。t-PA 对纤维蛋白既有高度的亲和力,又能高效地激活纤溶酶原生成纤溶酶,使纤维蛋白降解,因而对纤溶系统的激活起着启动作用。PAI 是 t-PA 快速特异性的抑制物,可以与 t-PA 以 1 : 1 比例结合,形成复合物使 t-PA 活性丧失,因此 PAI 对纤溶系统和凝血酶活性起着调节作用。生理状态下 t-PA 和 PAI 处于动态平衡,维持机体正常的出、凝血功能。一旦平衡遭到破坏将导致一系列病理改变,因而 t-PA 和 PAI 被认为是早期判断纤溶功能的观察指标^[7]。本研究结果表明 MHD 组在透析前血浆 D-D 水平已明显高于健康对照组,而血液透析结束后 D-D 水平进一步升高,与以往报道相一致。提示尿毒症患者本身存在着明显的凝血及纤溶系统异常,而通过透析后,血液透析过程使这一紊乱现象更加明显。其机制为尿毒症患者本身存在纤溶缺陷^[8],在透析过程中,血液成分与异己物质——透析膜直接接触,激活内源性凝血途径及血小板,并激活补体,导致组织缺氧加重。此外,透析使血小板及补体活化、动脉血氧分压降低,引起的低氧血症以及血管内皮细胞损伤,都可直接引起 t-PA 合成、储存、释放减少,造成纤溶活性降低,再加上肝素的应用,必然加剧患者体内纤溶系统的异常改变^[9]。在开始规律 MHD 后,血液与透析膜直接接触激活内源性凝血系统,同时也激活纤溶系统。其次 MHD 使内皮细胞损伤造成 t-PA 过度消耗,随之纤溶酶原抑制物 PAI 消耗下降,使其加剧纤溶系统的异常^[10]。

综上所述,在尿毒症患者原有的凝血机制紊乱基础上,体外血液净化过程进一步加重了凝血、纤溶系统的改变。高凝状态及纤溶亢进降低了 MHD 患者的透析质量。随着透析年限的延长,透析对患者血管内皮细胞功能造成的不利影响更加明显。患者体内纤溶抑制物也明显增加,加之透析过程中凝血、纤溶系统反复激活,使尿毒症患者更易出现血栓形成和纤溶等并发症,这对患者的生存质量及长期存活产生严重影响。为增强透析的安全性和长期性,提高患者的生存质量,降低出血性不良反应,应从引起凝血和纤溶系统激活的原因入手,采取相应的抗凝血和抗纤溶措施,如改善透析膜的生物相容性、采用更安全的抗凝剂等,降低患者在透析过程中产生的凝血及纤溶系统的异常改变,从根本上解决透析的出血问题。

参考文献

[1] Vanholder RN, Schepers E. Uremic toxins; (下转第 625 页)

略^[4]指出,PCT<0.25 μg/L 不建议使用抗菌药物,但同时存在危重情况、临床提示感染,可考虑使用抗菌药物。因此,本研究在联合方法组中,当 PCT<0.25 μg/L 者,有 8 例其胸片均提示支气管肺炎,尽管病例中 CRP、血常规轻度增高,但肺部以哮鸣音为主,临床无支持细菌感染,入院后未使用抗菌药物,经对症治疗临床情况逐渐好转,出院后随访无复发;另 18 例因临床表现不能除外细菌感染而预防使用抗菌药物治疗 3 d 复查 PCT 无增高,临床症状好转停药。而标准治疗组病例由于临床或(和)实验室传统指标均不能排除细菌感染,全部病例均至少使用抗菌药物治疗 3 d 以上。与标准治疗组比较,联合方法组在同样住院 3、5、7、9 d 时抗菌药物的使用率分别为 92.1%、65.3%、29.7%、9.9%,抗菌药物使用率明显下降。同时联合方案组抗菌药物的疗程明显低于标准治疗组,而两组住院时间差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,本观察结果提示在标准治疗组中抗菌药物使用时间长于住院时间,分析原因可能与常规组中有部分患儿出院后继续按医嘱口服抗菌药物有关。治疗过程中标准治疗组抗菌药物不良反应如腹泻、菌群失调、鹅口疮、腹痛、皮疹等明显增加,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。自入院后观察随访 4 周中,停用抗菌药物治疗后,联合组 4 例因临床情况无改善并复查 PCT>0.25 μg/L,换抗菌药物治疗后缓解。标准治疗组有 2 例病情反复,CRP 及血常规较前明显增高,调整抗菌药物治疗后症状缓解出院。两组发生病情反复率差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究初步提示,与儿童 CAP 指南的标准治疗比较,应用指南联合 PCT 浓度监测的方法指导抗菌药物治疗能有效减少抗菌药物使用率、使用时间及药物不良反应,是合理使用抗菌药物的一个有效途径。但本研究为回顾性分析,所有病例均无心、肺等各脏器基础疾病,无重症肺炎者,该方法实践过程中的有效性和安全性还需今后扩大病例研究,以期为儿童 CAP 合理使用抗菌药物提供不断完善的临床路径。

参考文献

[1] 赵晓东,卢仲毅,杨锡强,等.重庆医科大学儿童医院 1996~2001 年抗生素使用情况分析[J].中华儿科杂志,2002,40(8):467-469.

(上接第 622 页)

do we know enough to explain uremia[J]. Blood Purif, 2008,26(1):77-81.

[2] Casserly LF, Denber LM. Thrombosis in end-stage renal disease[J]. Semin Daily,2003,16(3):245-256.

[3] Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport[J]. Kidney Int Suppl,2002,80(1):115-120.

[4] Boyaci A, Topaloglu S, Yilmaz S, et al. Regional left atrial coagulation and fibrinolytic activities in patients with mitral stenosis[J]. Jpn Heart J,2004,45(5):779-788.

[5] Kirmizis D, Tsiandoulas A, Pangalou M, et al. Validity of plasma fibrinogen, D-dimer, and the von Willebrand factor as markers of cardiovascular morbidity in patients on chronic hemodialysis[J]. Artif Organs,2006,12(2):55-62.

[6] Prisco D, Grifoni E. The role of D-dimer testing in pa-

[2] 叶满,文晓君.小儿下呼吸道感染常见病原菌分布及耐药分析[J].检验医学与临床,2010,7(1):23-24.

[3] 杨青,陈晓,孔海深,等. Mohnarin 2010 年度报告:0~14 岁儿童细菌耐药监测[J].中华医院感染学杂志,2012,22(3):497-502.

[4] Schuetz P, Batschwaroff M, Dusemund F, et al. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post-study survey[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2010,29(3):269-277.

[5] British Thoracic Society. Standards of Care Committee. British thoracic society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood[J]. Thorax, 2002,57(Suppl 1):19-24.

[6] 中华医学会儿科分会呼吸学分组,中华医学会儿科杂志编辑委员会.儿童社区获得性肺炎管理指南[J].中华儿科杂志,2007,45(2):83-90.

[7] 中华医学会儿科分会呼吸学分组,中华医学会儿科杂志编辑委员会.2001 年急性呼吸道感染抗生素合理使用指南(试行)(下部分)[J].中华儿科杂志,2001,39(6):379-383.

[8] 刘春峰,梁丽,蔡栩栩,等.婴幼儿社区获得性肺炎血清 CRP PCT 检测的临床意义[J].中国当代儿科杂志,2004,6(3):188-190.

[9] Schuetz P, Christ-Crain M, Thoman R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the PROHOSP randomized controlled trial[J]. JAMA,2009,302(10):1059-1066.

[10] Esposito S, Tagliabue C, Piccioli I, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia[J]. Respir Med,2011,105(12):1939-1945.

(收稿日期:2013-09-22 修回日期:2013-11-22)

tients with suspected venous thromboembolism[J]. Semin Thromb Hemost,2009,35(1):50-59.

[7] Eng CW, Wansaicheong G, Goh SK, et al. Exclusion of acute pulmonary embolism: computed tomography pulmonary angiogram or D-dimer[J]. Singapore Med J,2009,50(4):403-406.

[8] 陈江华.提高血液透析患者长期生存率所面临的挑战[J].中华肾脏病杂志,2006,2(3):133-134.

[9] 卞书森,张福港,李晓东.血液透析膜的生物相容性研究进展[J].中国血液净化,2006,5(4):205-207.

[10] Lagoa CE, Vodovotz Y, Stolz DB, et al. The role of hepatic type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) during murine hemorrhagic shock[J]. Hepatology,2005,42(2):390-399.

(收稿日期:2013-07-22 修回日期:2013-09-22)